

Министерство образования и науки Российской Федерации  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный педагогический университет»  
Географо-биологический факультет  
Кафедра биологии, экологии и методики их преподавания

**Изучение наследственных болезней человека  
в курсе школьной биологии**

Выпускная квалификационная работа

Квалификационная работа  
допущена к защите  
Зав. кафедрой  
Н.Л.Абрамова

Исполнитель:  
Адамова Оксана Геннадьевна,  
обучающийся ББз-51 группы

\_\_\_\_\_  
дата

\_\_\_\_\_  
подпись

\_\_\_\_\_  
подпись

Научный руководитель:  
А.Н. Данилов  
канд. биол. наук,  
доцент

\_\_\_\_\_  
подпись

Екатеринбург 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА .....	5
1.1 Открытие законов Менделя .....	7
1.2 Клиническая генетика.....	7
1.3 Функции генов.....	10
1.4 Понятие о наследственности и изменчивости.....	11
1.5 Цитологические основы наследственности и изменчивости.....	12
1.6 Генотипическая изменчивость и ее формы.....	13
1.7 Факторы мутагенеза.....	18
ГЛАВА 2. ВИДЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ .....	23
2.1 Хромосомные болезни.....	24
2.2 Аномалии количества аутосом.....	27
2.3 Генные болезни.....	28
2.4 Лечение наследственных заболеваний.....	35
2.5 Профилактика врожденных патологий.....	37
ГЛАВА 3. ПРОГРАММА ЭЛЕКТИВНОГО КУРСА ПО БИОЛОГИИ «НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА» ДЛЯ УЧАЩИХСЯ 9 КЛАССА.....	42
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	49
СПИСОК ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ.....	51

## **Введение**

Для чего нужно знать и изучать наследственные заболевания. И какая наука этим занимается? Ответ - генетика. Предметом генетики служит изучение явлений наследственности и изменчивости у человека. А так как человеческий организм устроен очень сложно, то и изучение происходит на всех уровнях организации: популяционном, организменном, клеточном, организменном.

**Актуальность темы:** Изучение азов генетики в школьном курсе биологии как никогда актуально. Так как знания, полученные на уроках, в будущем пригодятся школьникам во взрослой жизни.

Человеку естественно стремление узнать свою природу.

После победы над многими вирусными и инфекционными болезнями, медицина сделала большой шаг вперед в изучении наследственных заболеваний, профилактики и борьбы с ними [8,9].

А так же, после того как была понята природа многих мутаций и их значение в наследственности были сделаны выводы о том, что мутации могут быть вызваны такими факторами как: радиация, химические соединения, высокая и низкая температура, излучение [5,6].

И последнее, но не менее важное, элементарные знания генетики помогут обучающимся понять и разобраться в том, какие болезни передаются по наследству, а какие нет. И это поможет им в дальнейшем спрогнозировать и предотвратить случаи каких – либо хромосомных отклонений у потомков.

Тема «Наследственные болезни человека» изучается в 9 классе в разделе «Генетика» и является заключительным этапом в прохождении данного раздела.

### **Цели:**

1. Дать новые знания о наследственных болезнях человека;

2. Изучить генные и хромосомные болезни;
3. Познакомиться с классификацией и причинами наследственных болезней;
4. Познакомиться с факторами риска и мерами профилактики наследственных болезней человека .

**Задачи:**

1. Рассмотреть и проанализировать основные и наиболее часто встречающиеся наследственные болезни человека.
2. Дать общее представление о патологии наследственных болезней человека.

**Объектом исследования** является процесс обучения и воспитания школьников по биологии.

**Предмет исследования:** изучение наследственных болезней человека и применение этих знаний в школьном курсе биологии.

**Новизна работы.** В представленной работе собраны обширные сведения о природе наследственных заболеваний человека. Все эти материалы могут оказать неоценимую помощь для учителей биологии школ.

**Практическое значение изучения:** способствовать дальнейшему расширению у учащихся знаний о генетике человека, показать необходимость генетических знаний для прогнозирования появления наследственных болезней у человека и их ранней диагностики.

Материалы выпускной квалификационной работы могут быть широко использованы в школьном курсе биологии при изучении вопросов наследственности, а также в организации и проведении воспитательных мероприятий направленных на пропаганду здорового образа жизни у обучающихся.

**Структура и объем выпускной квалификационной работы.** Выпускная квалификационная работа изложена на 52 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, список использованной литературы включает 31 источник. В работе содержится 3 таблицы и 7 рисунков.

## ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Данная теоретическая часть является основой для разработанного нами элективного курса для учеников 9 класса с углубленным изучением биологии.

Изучение наследственности человека зарождалось в глубинах медицины из субъективных наблюдений за семейными и врождёнными болезнями [4].

Даже в писаниях Гиппократы отмечалась роль наследственности в происхождении болезней: "...эпилепсия, как и другие болезни, развиваются на почве наследственности; и действительно, если от флегматика происходит флегматик, от жёлчного - жёлчный, от чахоточного - чахоточный, от страдающего болезнью селезёнки - страдающий болезнью селезёнки» [10].

Фрэнсис Гальтон (1822-1911) - один из основоположников генетики человека и евгеники. Основные труды в этой области: "Наследственный талант и характер" (1865) [4], "Наследственный гений: исследование его законов и следствий" (1869); "Очерки по евгенике" (1909), в которых говорится: «что может помешать, чтобы болезнь, которою страдают отец и мать, поразила бы также одного из их детей" [10]. Однако, по истечении времени вопрос о роли наследственности в возникновении болезней был оставлен, и на первое место в теориях медицины выдвигались внешние факторы этиологии [10].

В XVIII-XIX веках стали появляться особые научные работы о большом значении наследственности в проявлении болезней (полидактилии, гемофилии, альбинизма). Однозначно, можно сказать, что во второй половине XIX века укоренилось понятие о патологической наследственности у человека, которое было принято многими медицинскими сообществами. С принятием понимания о патологической наследственности возникла

концепция о вырождении здорового человеческого потомства и необходимости его улучшения, причём одновременно (1865) и независимо друг от друга её высказали В.М. Флоринский в России и Ф. Гальтон в Англии [10].

Предпосылки об учении о наследственности человека в XIX веке вытекали из биологических открытий, продвинувших вперед развитие практической и теоретической медицины: клеточной теории (Теодор Шванн) и доказательства клеточной преемственности (Рудольф Вирхов); оформления идеи развития организмов (онто- и филогенез); объяснения эволюции на основе явления естественного отбора и борьбы за существование (Чарльз Дарвин) [7,10]. Большое влияние, также как и биологические открытия, на развитие учения о наследственных болезнях оказали общемедицинские познания и практики.

Изучение причин заболеваний в XIX веке стало главным и основополагающим направлением в научной медицине. Начался период познания структурно-функциональных взаимосвязей при изучении болезней, в том числе наследственных. Например, описаны болезнь Дауна, нейрофиброматоз, врождённая дисплазия соединительной ткани и другие [5]. Изучение патологических процессов сменилось изучением нозологических форм болезненных процессов, которые можно было проанализировать в родословных как повторяющиеся формы [9,11,12]. Несмотря на то, что в XIX веке учение о наследственных болезнях и закономерностях наследственности человека существенно продвинулось, в целом, ещё было много противоречий [6,13].

Во множестве работ того времени ошибочные представления и факты были перемешаны. Стандартов правильной интерпретации наследования болезней ещё не существовало [13]. Генетика, как наука об изучении человека находилась на начальной стадии развития. Этот период времени можно назвать «доменделевским» [10].

## **1.1 Открытие законов Менделя**

Лишь с переоткрытием законов Менделя в 1900 г. появились уникальные возможности классификации наследственных болезней. На примере различных болезней постоянно подтверждались законы Грегора Менделя врачами или биологами. Наследственность - как этиологический критерий прочно вошел в практическую медицину. Причины и природа и самых непонятных заболеваний стали прозрачными [6]. Возникла эйфория в первых двух десятилетиях XX века от менделевской интерпретации многих болезней. В конечном итоге, была существенно преувеличена роль наследственности в формировании поведения человека [10]. Концепция безоговорочной безысходности и вырождения семей с наследственными патологиями стала основной для объяснения появления в обществе таких больных. Поставленный диагноз человеку с наследственной болезнью считался приговором как больному так и его семье [10].

## **1.2 Клиническая генетика**

Три главных аспекта способствовали быстрому развитию медицинской генетики во второй половине XX века. Во-первых, из-за снижения большого количества алиментарных и инфекционных заболеваний после окончания второй мировой войны больше внимания и финансовых вливаний предназначалось болезням, в основе которых лежит корень эндогенной природы, в том числе наследственным. Во-вторых, с развитием знаний в лабораторной и инструментальной медицине и большим объемом информации стало легче систематизировать и дать точную нозологизацию синдромов и болезней [14,19]. В-третьих, прогресс биологии и общей

генетики в корне изменил подход к методам генетического изучения человека (генетика соматических клеток) [14].

Экспериментальный биолог, генетик Н.К. Кольцов (1872-1940) первым предложил гипотезу в 1928 о молекулярном строении и матричной репродукции хромосом [19].

Основным итогом медицинской генетики в конце XX века стало появление генетических технологий для медицины, которые позволяют в сжатые сроки решать трудные вопросы в медицине и здравоохранении [19].

На фоне современных успехов генетики человека, по-новому ставится задача для врача [28]. "Как наша современная медицинская практика опирается на уточнённые знания в области физиологии, анатомии человека и биохимии, так в будущем изучение генетических болезней потребует детального понимания молекулярной патологии, физиологии и биохимии генома человека. Нам потребуются врачи настолько осведомленные в молекулярной анатомии и физиологии хромосом и генов, насколько кардиохирург знает работу сердца и структуру сосудистого дерева" [22]. Это слова лауреата Нобелевской премии П. Берга в 1981 г. особенно актуально в наше современное время, когда в результате мировых исследований и научных изысканий во многом расшифрован геном человека и секвенирован, когда качество основы клинической и профилактической медицины является молекулярная медицина [19].

Исходя из вышеизложенного возникают следующие теоретические выводы.

1. Нет резкого разграничивания между наследственной изменчивостью, ведущей к разным вариантам нормальных признаков, и изменчивостью, результатом которой являются болезни наследственности. Наследственные болезни являются лишь долей общей наследственной изменчивости человека. В одних и тех же генах могут возникать положительные, нейтральные и патологические мутации [6,19].



2. Во всех жизненных проявлениях, действие любых генов осуществляется в тесном взаимодействии с факторами внешней среды. В развитии наследственных признаков или болезней принимают участие как внешняя среда, так и наследственная конституция (генотип). Хотя, для развития одних болезней или признаков основную роль играет генотип, а для развития других, существенное значение имеет внешняя среда. Нет таких признаков, которые зависели бы только от среды или исключительно наследственности. Может быть, разная выраженность фенотипа при разной степени экспрессии гена и различных условиях среды [6,19].

3. Мировое население отягощено большим "грузом" разнообразных мутаций, которые копились в результате длительного процесса эволюции. Непрерывное мутационное изменение поставляет новые мутации в генофонд человечества, а естественный отбор умножает их либо сохраняет их число, а может также привести к исчезновению [29].

4. Количественный объём вновь возникающих мутаций современного человечества может увеличиваться под влиянием мутагенных факторов среды (ионизирующая радиация, химические вещества и другие факторы).

Наследственная отягощённость состоит из двух компонент. Одна из них - накопленные в процессе эволюции и истории человечества патологические мутации, другая - вновь возникающие наследственные изменения в половых клетках. [21].

Реформы, новые исследования и открытия в медицине приводит общество к увеличению продолжительности жизни людей с наследственными заболеваниями, восстановлению у них детородной функции и, как следствие, к увеличению их числа в популяциях. Носитель данной патологии или больной человек - имеет равные права со здоровым человеком и полноправный член общества.

### 1.3 Функции генов

Накопленные знания о человеческих генах позволяют систематизировать группы по функциям первичного продукта, вырабатываемого в организме: гормоны, иммуноглобулины, модуляторы функции белков рецепторы, ферменты, внутриклеточный матрикс, факторы транскрипции, внеклеточный матрикс, каналы, трансмембранные переносчики, клеточные сигналы, экстраклеточные переносчик [19,24]. Естественно, остались недостаточно изученные гены с неизвестным еще действием. Самую большую функциональную категорию составляют гены, кодирующие ферменты (31,2% от общего числа). В 2 раза меньше генов - модуляторов белковой функции (13,6%). Эти гены активируют, стабилизируют, свёртывают или по другому оказывают воздействие на функции белка. Остальные категории генов занимают менее 10% от общего числа [23,24]. Болезни, связанные с генами, кодирующими полипептиды во всех функциональных категориях, могут проявить себя в совершенно любом периоде жизни человека. Срок развития наследственного заболевания в основном зависит от функции вовлечённого в патологию гена. Гены, которые кодируют факторы транскрипции, в избытке представлены среди генов, вызывающих болезни в внутриутробном периоде. Это обособление болезней, начинающихся в результате аномалий транскрипционных факторов, скорее всего, показывает важную роль белков, участвующих в развитии на ранних стадиях онтогенеза. Делая выводы, становится ясно, что гены, кодирующие транскрипционные факторы, составляют более 30% генов, ассоциируемых с фенотипами врождённых пороков развития [13,14,17]. Плод развиваясь внутриутробно имеет доступ к материнской метаболической системе гомеостаза опосредованно, через плаценту. Болезни, вызванные дефектами в генах, кодирующих ферменты, а доля их особенно высока - 47% приходится на начало первого года жизни младенца. Это

полностью соответствует прогнозированию биологических эффектов и клиническим наблюдениям. Таким образом, новорождённые с врождёнными нарушениями, вызванными недостаточностью ферментов, обычно нормальны при рождении, симптомы нарушения гомеостаза развиваются после реализации дефекта в его собственной системе метаболизма. Болезни, вызванные дефектами генов, кодирующих ферменты, наследуются по аутосомно-рецессивному типу, а вызванные генами, кодирующими модуляторы белковой функции или рецепторы, - по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному. Болезни, вызванные генами транскрипционных факторов, относятся к группе аутосомно-доминантных. Закономерности формирования наследственных болезней во времени строго соответствуют роли и месту первичных продуктов в онтогенезе. Болезни транскрипционных факторов развиваются внутриутробно, патология ферментов [17,19].

#### **1.4. Понятие о наследственности и изменчивости**

Наследственность – особенность всех организмов повторять одинаковые признаки и особенности развития в ряду поколений. Обусловлена передачей от одного поколения к другому материальных структур клетки, содержащих программы развития новых особей, в процессе размножения. Поэтому наследственность обеспечивает преемственность физиологической, морфологической и биохимической организации живых существ, характера их индивидуального развития, а также онтогенеза [27,28]. Как понятие в биологии наследственность – важнейшее условие существования разных форм жизни, признаков организмов, но оно нарушается изменчивостью – возникновением различий между организмами [27]. Наследственность проявляется в закономерностях наследования,

затрагивая самые разнообразные признаки на всех этапах онтогенеза организмов, т. е. передачи их от родителей потомкам. Однозначно, что, наследственность – это важнейшая особенность живых организмов, которая заключается в способности передавать свои свойства и функции от родителей к потомкам [25].

### **1.5. Цитологические основы наследственности и изменчивости**

Одно из основных свойств живого это размножение клеток и организмов. Знания об основных типах деления клеток дает нам понять механизм возникновения наследственной патологии. Хромосомы осуществляют передачу наследственной информации дочерним клеткам, а также последующим поколениям организмов. К тяжелым наследственным заболеваниям приводят изменения в структуре хромосомного набора. Два типа деления эукариотических клеток митоз и мейоз, амитоз [17].

Гены, называются аллелями или аллельными генами, это те, которые контролируют различные (альтернативные) формы проявления признака. Установлено, что аллельные гены располагаются в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом [17]. Признак определяется двумя аллельными генами у любого диплоидного. Генотип - совокупность всех генов организма. Если применить к отдельному признаку словом «генотип» то, можно обозначить как сочетание аллельных генов, контролирующих данный признак [17,23]. Выделяют рецессивные гомозиготы (aa) и доминантные гомозиготы (их генотип можно записать как AA). Организмы, имеющие одинаковые аллельные гены, называются гомозиготными. Особи, имеющие разные аллельные гены, называются гетерозиготами, их генотип можно обозначить как Aa.

Фенотип- совокупность внешних признаков и свойств организма [23] . Гаметы образуются в результате мейоза и содержат гаплоидный набор хромосом. В анафазе I гомологичные хромосомы, содержащие аллельные гены [17]. Прямое деление клетки путем перешнуровки или фрагментации интерфазного ядра без спирализации хромосом и образования веретена деления [24].

При амитозе не обеспечивается равномерное распределение генетического материала.

Непрямое деление, характерно для соматических клеток, обеспечивает постоянство кариотипа в ряду поколений клеток .

Два аллельных гена не могут оказаться в одной и той же половой клетке. Характерным для половых клеток является уменьшение набора хромосом вдвое, что обеспечивает при последующем слиянии гамет сохранение кариотипа ( $2n$ ) из поколения в поколение организмов. В каждую гамету попадает лишь один из них [23].

В основе закономерностей, обнаруженных Г. Менделем, лежат следующие цитологические явления: случайное расхождение хромосом в анафазе, которое приводит к формированию гамет с различными комбинациями генов, и случайное слияние гамет при оплодотворении, что обуславливает образование разных типов зигот [13].

## **1.6. Генотипическая изменчивость и ее формы**

Изменчивость — это индивидуальные различия. Генетическое разнообразие форм появляется на основе изменчивости организмов, которые в результате действия естественного отбора преобразуются в новые подвиды и виды [7]. Существует два типа изменчивости: модификационная или фенотипическую и мутационная или генотипическую. Генотипическая

бывает двух видов: мутационной и комбинативной. Дети обычно похожи на своих родителей, но никогда не являются их точными копиями. А также, дети одних и тех же родителей могут заметно отличаться. Почему так происходит? Можно объяснить разными условиями, в которых происходит индивидуальное развитие организмов. Следующее – это возникновение у потомства новых комбинаций генов родителей. Эта изменчивость называется комбинативной. Три процесса являются источниками комбинативной изменчивости, а именно:

1. Расхождение хромосом в анафазе I мейоза независимо друг от друга. Именно независимое комбинирование хромосом является основой третьего закона Менделя.

2. Кроссинговер, происходящий в профазе первого деления мейоза.

3. Случайное сочетание гамет при оплодотворении [7].

Случайное слияние гамет приводит к образованию зигот с различными сочетаниями генов обоих родителей. А первые два процесса обеспечивают образование гамет с разными комбинациями генов. В результате у потомства проявляются уникальные комбинации родительских признаков, а также особенные признаки, которых не было у родителей. При этом не изменяется структура генов [19]. Одним из примеров комбинативной изменчивости может служить рождение детей с I или IV группой крови у гетерозиготных родителей, имеющих II и III группы крови (у потомков появляются новые признаки, отличные от родительских) [19]. Другим примером может быть рождение мушек с зачаточными крыльями и серым телом, с обычными крыльями и черным окрасом при скрещивании дигетерозиготной дрозофилы (нормальные крылышки, серое тело) с черным самцом, имеющим зачаточные крылья. В данном случае возникают новые сочетания признаков родителей у потомства вследствие кроссинговера. Комбинативная изменчивость — источник многообразия всех организмов, живущих на Земле и их возможности к адаптации [25].

Мутации являются причиной мутационной изменчивости. Практически любое изменение в строении, количестве хромосом, структуры генов, обуславливает наследственные изменения признаков организма, при котором клетка сохраняет способность к самовоспроизведению. Организмы, изменившие свой фенотип в результате мутации, называются мутантами, а сам процесс возникновения мутаций получил название мутагенез [25]. Голландский ученый Г. де Фриз (1901–1903), в своем классическом труде «Мутационная теория» впервые ввел термин «мутация». И поныне его основные положения не утратили своего первоначального значения.

1. Мутации наследуются.

2. Мутации (в отличие от модификаций) возникают внезапно, скачкообразно, а не развиваются постепенно. Мутации не образуют непрерывных рядов изменчивости, не имеют нормы реакции.

3. Мутации проявляются индивидуально и не носят массовый характер.

4. Мутации ненаправленны (неопределенны) – измениться может любой элемент наследственного материала клетки (ген, хромосома, хромосомный набор в целом). При этом нельзя с достоверностью предсказать, какие именно генетические структуры будут затронуты, каким образом произойдут изменения и к каким последствиям это приведет.

5. У сходных мутации большая вероятность возникать неоднократно [23,25].

Классификаций мутаций написано много. Выделяют по происхождению: спонтанные и индуцированные. Спонтанные мутации возникают самостоятельно на протяжении всей долгой жизни организма в оптимальных для него условиях внешней среды. Индуцированные мутации, это те мутации, которые вызваны при помощи мутагенных факторов в экспериментальных условиях искусственно. Индуцированные мутации возникают во много раз чаще, чем спонтанные [25].

По уровню изменения генетического материала мутации подразделяют на генные, хромосомные и геномные.

Генные мутации – это изменения нуклеотидной последовательности ДНК в пределах одного гена вследствие выпадения или замены, вставки нуклеотидов. В структуре иРНК часто происходят изменения последовательности аминокислот синтезируемых белков. Это важнейший источник наследственной изменчивости организмов и самый распространенный тип мутаций [25]. Например, замена определенного нуклеотида в гене у человека, кодирующем цепь гемоглобина, приводит к замене в этом белке одной аминокислоты (глутаминовой) на другую (валин). Изменение структуры гемоглобина ведет к тому, что эритроциты теряют способность к транспорту кислорода и вместо формы вогнутого диска приобретают серповидную форму. Это заболевание называется серповидноклеточной анемией [11].

Хромосомные мутации – это изменения структуры хромосом. Описывают внутривхромосомные и межхромосомные мутации. К внутривхромосомным мутациям относят: двукратный или многократный повтор фрагмента хромосомы (дупликация), выпадение участка хромосомы (делеция), поворот участка хромосомы на  $180^\circ$ , из-за чего гены этого участка располагаются в обратной последовательности (инверсия). К межхромосомным мутациям относят обмен участками между двумя нехомологичными хромосомами (транслокация) [11].

Геномные мутации – это изменение количества хромосом в клетках. Нерасхождение хромосом к полюсам клеток при мейозе или митозе лежит в основе таких нарушений. Вызвано это под действием различных факторов на нити веретена деления. Полиплоидия и гетероплоидия выделяется среди геномных мутаций. Полиплоидия – это увеличение числа хромосом в клетках, кратное гаплоидному набору. Гетероплоидия (анеуплоидия) – это изменение числа хромосом, не кратное гаплоидному набору. Может произойти так, что в процессе мейоза или митоза отдельные гомологичные



хромосомы не расходятся или теряются, то можно говорить о гетероплоидии. Как результат – появляются половые клетки с лишними хромосомами или, наоборот, с недостаточным количеством определенных хромосом. При слиянии таких гамет с нормальными половыми клетками могут образоваться зиготы с наборами:  $2n + 1$  (трисомия),  $2n - 1$  (моносомия) и др. Например, люди с синдромом Дауна являются трисомиками по 21-й хромосоме, поскольку имеют в клетках одну лишнюю хромосому из 21-й пары. Если отсутствует пара гомологичных хромосом, мутацию называют нуллисомией ( $2n - 2$ ). Известны мутации, при которых в наборе содержится несколько лишних гомологичных хромосом: тетрасомия ( $2n + 2$ ), пентасомия ( $2n + 3$ )[9].

Смотря в каких клетках произошли мутации, их подразделяют на генеративные и соматические.

Соматические мутации происходят в соматических клетках. У любой особи могут проявляться и передаваться потомству при вегетативном размножении.

При половом размножении происходят мутации в половых клетках и называются генеративные. По влиянию на жизнеспособность и плодовитость особей различают несколько типов мутаций.

Летальные мутации приводят к гибели организма (например, отсутствие X-хромосом в наборе вызывает гибель плода на третьем месяце эмбрионального развития у человека).

Полулетальные мутации снижают способность мутантов выжить (гемофилия, врожденная форма сахарного диабета и др.).

Нейтральные мутации не оказывают существенного влияния на плодовитость особей и жизнеспособность (веснушки на лице и теле).

А полезные мутации, в свою очередь, повышают приспособленность организмов к условиям среды. Так некоторые мутации обуславливают невосприимчивость к определенным возбудителям заболеваний, например, ВИЧ и малярийному плазмодию [25,27].

## 1.7. Факторы мутагенеза

Мутаген- это фактор, который может быть разным по своему происхождению и может отличаться интенсивностью воздействия. Своим отрицательным воздействием они наносят вред людям и экологии в окружающей среде . Но человек смог использовать их свойства во благо в различных сферах жизнедеятельности.

Каждый человек имеет свое представление о том, что такое мутаген. Но на самом деле мутаген – это фактор, который вызывает стойкую модификацию в организации живого существа. Такие изменения, в свою очередь, передаются по наследству последующим поколениям.

Кислоты, различные соединения, препараты и даже определенные типы излучений являются мутагенами. Вирусы также способны выполнить такую роль .

Мутаген – это универсальное определение факторов, которые способны вызывать мутацию у совершенно любого организма, как у человека и животного, так бактерий и растений. Дозировка имеет решающее значение .

Общие свойства мутагенов:

- спонтанность мутаций (ненаправленность) .
- отсутствие нижнего порога действия – способность вызывать мутации даже в очень малых дозах;
- универсальность – способность вызывать мутации во всех живых организмах [20,13].

На Таблице 1 изображено влияние тератогенных факторов на эмбриогенез в разные периоды развития плода начиная с его зачатия.

Таблица 1.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ЭМБРИОГЕНЕЗ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ ПЛОДА НАЧИНАЯ С ЕГО ЗАЧАТИЯ [9].

Преорганогенез		Эмбриональный период					Плодный период							
		←→ недели					←→ недели							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
От оплодотворения до образования двуслойного диска							ЦНС							
							ССС							
										Органы слуха				
										Органы зрения				
										Верхние конечности				
										Нижние конечности				
										аномалии губ				
										аномалии зубы				
										аномалии небо				
										наружные половые органы				
Смерть эмбриона		Врожденные пороки развития					Функциональные дефекты и микроаномалии							

В настоящее время известно три типа мутагенов .

В первой группе стоят все ионизирующие излучения. Это рентгеновские и гамма-лучи, ультрафиолет, протоны ,нейтроны. Замечено, что даже стабильно низкая или высокая температура несет свое воздействие и влияние на изменения в структуре организма, правда, эти модифицирования менее интенсивны.

Следующая группа – мутагены с химической природой. К ним относятся чужеродные ДНК, алкилирующие соединения (диметилсульфат, иприт и др.), пестициды, азотистая кислота, формальдегид, акридиновые красители и некоторые алкалоиды, и органические перекиси. Биологическими мутагенами являются вирусы, ряд растений и генномодифицированные организмы и вещества.

Наука давно нашла применение мутагенов на благо общества, например, селекционеры широко ими пользуются.

Их отрицательное влияние гораздо сильнее. Человек подвергает себя воздействию мутагенов приобретая многие препараты, продукты, бытовые приборы, чистящие средства , тем самым нанося вред организму. Проявляется данное воздействие лишь в следующем поколении. К сожалению, уже сегодня контакт с подобными веществами вызывает новые заболевания, хронические аллергические реакции и опухоли [18].

Типы мутагенов: биологические, физические, химические. Производители нередко вводят в состав своей продукции тот или иной мутаген. Это могут быть продукты питания, краски для волос, бытовая химия. А также продукты жизнедеятельности такие как, выхлопные газы, производственные отходы и многое другое. Мелкодисперстные вещества летают в воздухе, поглощаются растениями, поступающими в пищу, оседают на почву . Стоит отметить, что не было замечено таких перемен, которые пошли бы организму на пользу. Также, мутагены окружающей среды оказывают влияние на животных и насекомых, меняя их повадки, делая более уязвимыми для болезней и не лучшим образом сказываясь на поведении. В

современном мире в продуктовой промышленности есть возможность использовать некоторых продукты, которые содержат компоненты генетически модифицированной кукурузы, сои и масличных культур. Именно эти основы применяются в больших объемах для производства многих продуктов, начиная с печенья, детского питания, колбасы и заканчивая соусами. Их можно встретить в масле, муке, крахмале, сиропах. Скорее всего, на себе мы не заметим генетических перемен, вызванных подобным питанием, но их, очевидно, ощутят наши потомки.

Можно изобразить следующим образом соотносительную роль генетических (G) и средовых (E) факторов в развитии болезней человека, где 1-наследственные болезни; 2- болезни с наследственной предрасположенностью; 3-ненаследственные болезни.

Таким образом, исходя из схемы на Рис.1 , видно, что наследственные болезни заложены генетически, болезни с наследственной предрасположенностью занимают центральную часть в жизни человека и могут либо проявить себя, либо не проявить. А на развитие ненаследственных болезней зависят факторы окружающей среды.

В лабораториях всего мира продолжают проводиться опыты с животными, которые подвергаются влиянию этих мутагенов. Результаты исследований показывают, что со временем развивается бесплодие, а частота мутаций в следующих поколениях увеличивается в сотни раз. Также стоит отметить, что мутагены могут образоваться в некоторых испорченных продуктах. Например, в несвежей сметане, масле, яйцах образуются соединения, превращающиеся в мутаген. Если мясо готовится в собственном соку, также происходит этот процесс.

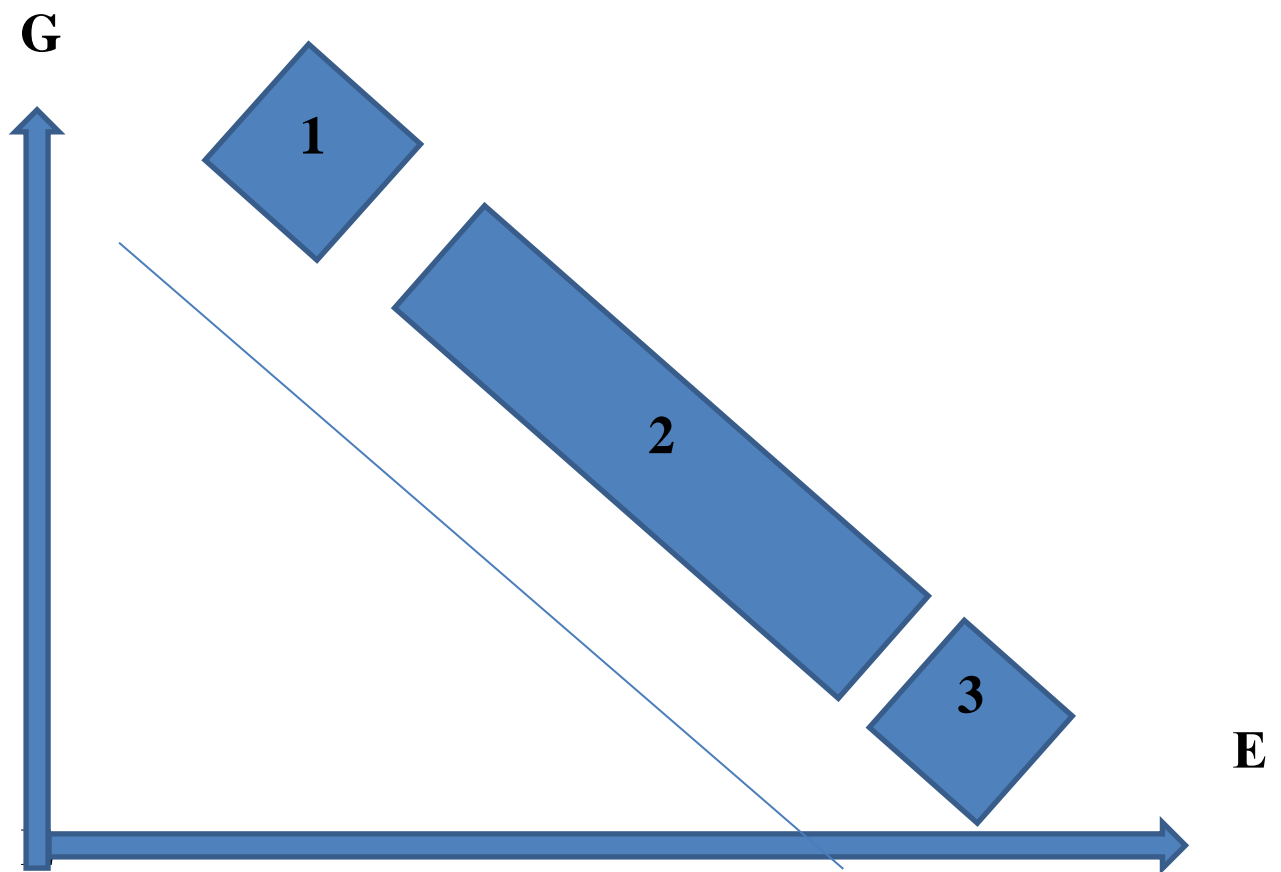


Рис.1 Роль генетических (G) и средовых (E) факторов в развитии болезней человека [9].

После того как мы узнали, что наш мир переполнен мутагенами, складывается впечатление, что мы просто бессильны. Но в действительности эта информация помогает быть более осторожными при выборе продуктов питания [22].

## ГЛАВА 2. ВИДЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ.

Заболевания, передающиеся по наследству, систематизированы на три большие группы: хромосомные, моногенные, болезни с наследственным предрасположением (мультифакториальные).

Хромосомные болезни обусловлены количественными аномалиями хромосом (геномные мутации), а также структурными аномалиями хромосом (хромосомные aberrации).

Причиной развития моногенных болезней можно назвать поражение генетического материала на уровне молекулы ДНК, как результат - повреждается только один ген. В эту группу попадают большинство наследственных болезней обмена (галактоземия, фенилкетонурия, муковисцидоз, гликогенозы, мукополисахаридозы, адреногенитальный синдром, ). Моногенные болезни наследуются в исходя из законов Менделя и по типу наследования могут быть разделены на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X-хромосомой.

Мультифакториальные заболевания с наследственным предрасположением являются полигенными, и для их появления нужно воздействие определенных факторов окружающей среды. Общими признаками мультифакториальных заболеваний являются:

- Половые отличия;
- Возрастные отличия;
- Сходство клинических проявлений у пробанда и ближайших родственников;
- Выраженный клинический полиморфизм;
- Высокая частота среди населения;
- Различная терапевтическая эффективность;
- Несоответствие закономерностей наследования простым менделеевским моделям.

Наследственные болезни ни в коем случае нельзя сравнивать с врожденными пороками развития, которые возникают во внутриутробном периоде и малыш рождается с ними, и которые могут проявляться сразу же после рождения или в более поздний период жизни. Врожденная патология возникает в период эмбриогенеза под воздействием тератогенных факторов (физических, химических и др.) и не передается по наследству [13].

## **2.1 Хромосомные болезни.**

Все хромосомные болезни клинически проявляются: нарушением интеллекта, органическими врожденными пороками развития

Такие тяжелые нарушения касаются психического, физического, полового развития.

### **Синдромы с числовыми аномалиями половых хромосом.**

#### **Синдром Шерешевского-Тернера.**

При такой патологии происходит нарушение в расхождении половых хромосом. Клинически это проявляется следующим образом- кариотипом человека  $45X0$ . Также при таком синдроме есть различные варианты мозаицизма ( $45X0/47XXX$  ;  $45X0/46XY$ ).

Если новорожденный доношенный, то для него характерны маловесность от 2800-2500г и менее, а также малая длина (42—48 см) , таким образом можно сделать вывод, что задержка физического развития произошла во внутриутробном периоде. Объективно видно, что у ребенка низкий рост волос на шее, отек стоп, голеней, кистей рук. Еще одним диагностическим признаком является то , что при рождении видны складки кожи по бокам укороченной шеи (птериgium-синдром). А также другие



изменения от нормы в соматическом развитии. Это касается как сердечно-сосудистой систем, так и костно-суставной. Еще одним признаком можно отметить так называемое лицо сфинкса (опущение мышц рта, уголков глаза, лимфотический отек лица).

После рождения ребенок беспокойный, отмечается нарушение сосательного рефлекса, а также срыгивания фонтаном, рвота.

А в раннем возрасте некоторого количества больных отмечают задержку психического развития и развития речи, что свидетельствует о патологии эмбриогенеза нервной системы. По статистике, задержка развития наблюдается в пубертатном периоде примерно у 15—20% больных [11].



Рис.2 Синдром Шерешевского-Тернера [11].

## Синдром Клайнфельтера

Особенностью синдрома Клайнфельтера является обязательное наличие мужской Y хромосомы поэтому пациенты всегда являются мужчинами, несмотря на дополнительные X хромосомы.

Генетически данное заболевание характеризуется наличием дополнительной женской половой хромосомы X (одной или нескольких) в мужском кариотипе XY. Проявляется, в первую очередь, нарушениями эндокринной системы, что приводит к недостаточности выработки половых гормонов в мужских половых железах – яичках.

Самый классический пример синдрома Клайнфельтера: 47XXY, 48XXXY, 49XXXXY. Клинически синдром проявляется высоким ростом у юношей, нарушением пропорций тела (длинные руки и ноги, при этом узкая грудная клетка). Отставание в развитии как умственном, так и физическом. Носители такого патологического кариотипа мужчины бесплодных [11].

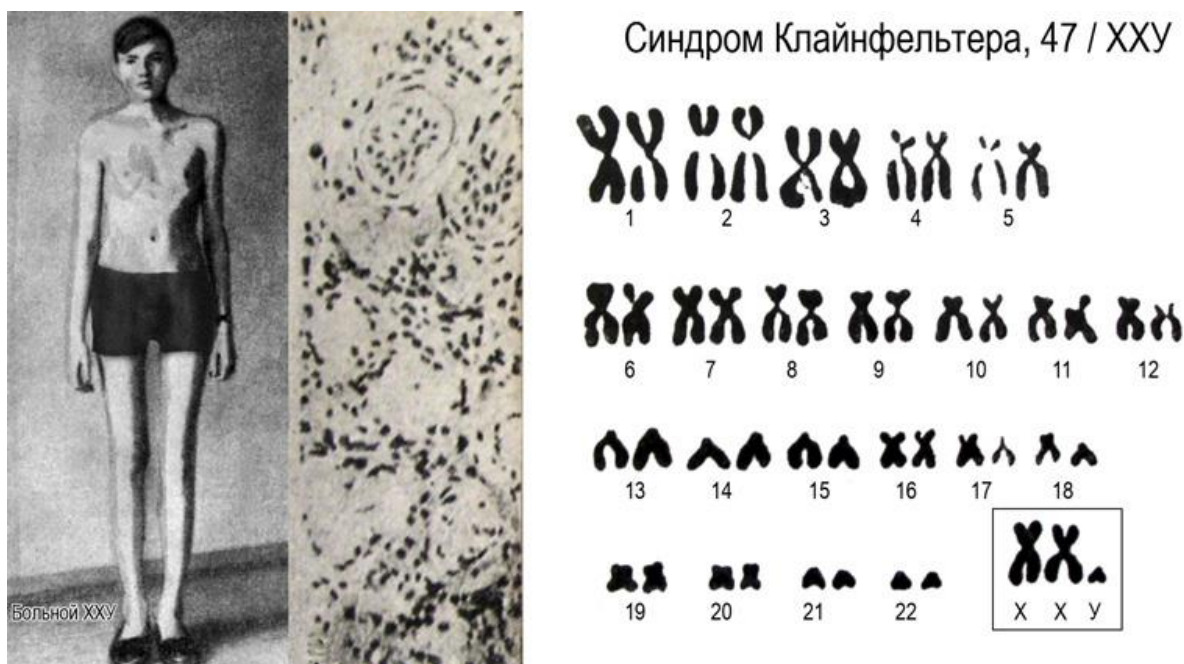


Рис.3 Синдром Клайнфельтера [11].

## **2.2 Аномалии количества аутосом.**

### **Синдром Дауна.**

Данный синдром назван по имени доктора Джона Лэнгдона Дауна, - впервые описавшим его.

Это генетическое заболевание, приводящее к отставанию в умственном развитии. У обычного человека 46 хромосом, а у ребенка с синдромом Дауна их 47. Такие перестройки в хромосомах приводит к нарушению умственного развития ребенка и нередко физического. Синдром Дауна связан с наличием дополнительной хромосомы.

Описывают три типа синдрома Дауна:

У 95% людей с синдромом Дауна стандартная трисомия по 21 хромосоме. В настоящее время не известно почему так происходит, наука и медицина не нашла ответ на это вопрос. Риску рождения ребенка с синдромом Дауна подвержены все женщины на планете Земля, но риск зависит от возраста матери, гормонального фона во время беременности, анамнеза женщины.

Следующий тип синдрома Дауна транслокационный, так называемый передающееся по наследству от одного из родителей. Может возникнуть примерно у одного из 100 больных .

Третий тип мозаичный синдромом Дауна и также является довольно редким.

Во всех трех случаях причиной является наличие дополнительной 47 хромосомы [11].

### **Симптомы**

Все больные синдромом Дауна как можно сказать «на одно лицо» и диагностируется сразу после рождения: - лицо плоское («луноликие»), с монголоидным разрезом глаз, маленьким носом , широкой переносицей, большим языком, часто приоткрыт рот, одна поперечная складка на ладони

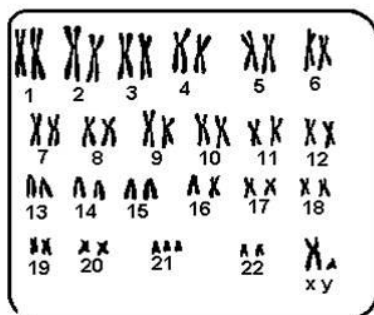
В дальнейшем отчетливо видно отставание в умственном развитии ребенка, вплоть до таких форм как идиотия.

Живут больные с синдромом Дауна по-разному. В зависимости от условий в семье, в окружении, медицинской помощи. При коррекции функции эндокринной системы и возможных пороков развития продолжительность жизни может быть удлинена.

## Синдром Дауна трисомия 21 хромосомы и в сумме 47 хромосом



• Кариотип мужчины



Кариотип женщины

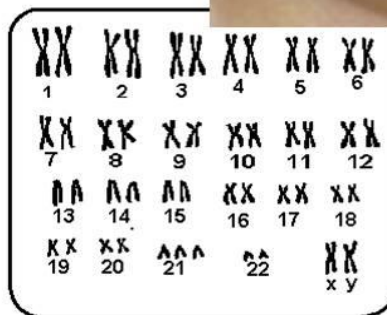


Рис.4 Синдром Дауна [11].

### 2.3 Генные болезни.

Болезни , связанные с нарушением в гене называются генными. На уровне ДНК возникает повреждения гена . Это большая группа заболеваний.

Большое количество генных патологий связано с мутациями в структурных генах, осуществляющих свою функцию через синтез белков. Любая мутация гена ведет к изменению количества белка или его структуры.

В соответствии с законами Г. Менделя многие моногенные формы генных заболеваний наследуются потомством. Тип их наследования можно разделить на аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и сцепленный с Y - или X -хромосомами.

Результатом мутации гена на молекулярном уровне являются:

- 1) выработка избыточного количества генного продукта ;
- 2) синтез аномального белка;
- 3) выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта;
- 4) отсутствие выработки первичного продукта.

Патогенез генных болезней продолжается на клеточном уровне, не заканчиваясь на молекулярном уровне на первых этапах. При различных заболеваниях действие мутантного гена может быть направлено, как на отдельные структуры клетки (митохондрии, мембраны, лизосомы), так и непосредственно на формирование органов человека. Клинически генные болезни проявляются по – разному: тяжесть и скорость их развития зависят от особенностей генотипа организма (гены-модификаторы, доза генов, время действия мутантного гена, гомо - и гетерозиготность и др.), возраста больного, условий внешней среды (стрессы, охлаждение, питание, переутомление) и других факторов [11,24].

Гетерогенность является особенностью генных болезней. Это означает, что одно и то же фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено разными мутациями внутри одного гена или мутациями в разных генах. Гетерогенность наследственных болезней впервые была описана С.Н. Давиденковым в 1934 г [25].

Генные болезни у человека, это болезни с многочисленными изменениями в обмене веществ. Связаны, как правило, с нарушением

обмена липидов, стероидов, углеводов, билирубина, пуринов и пиримидинов, металлов. В настоящее время еще нет единой классификации наследственных болезней обмена веществ. Поэтому ВОЗ выделила следующую классификацию:

- 1) болезни нарушения обмена соединительной ткани (болезнь Марфана, мукополисахариды и др.);
- 2) болезни, связанные с нарушением обмена в эритроцитах (гемолитические анемии и др.);
- 3) наследственные нарушения гема- и порфирина (гемоглобинопатии и др.);
- 4) наследственные болезни пуринового и пиримидинового обмена (подагра, синдром Леша-Найяна и др.);
- 5) наследственные нарушения обмена стероидов;
- 6) болезни аминокислотного обмена (фенилкетонурия, алкаптонурия и др.);
- 7) болезни, связанные с нарушением липидного обмена (болезнь Ниманна-Пика, болезнь Гоше и др.);
- 8) наследственные нарушения обмена углеводов (галактоземия, гликогеновая болезнь и др.);
- 9) наследственные нарушения обмена билирубина;
- 10) наследственные синдромы нарушения всасывания в пищеварительном тракте (муковисцидоз, непереносимость лактозы и др.)
- 11) наследственные болезни обмена металлов (болезнь Коновалова-Вильсона и др.); [9].

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся и генетически наиболее изученные в настоящее время генные болезни.

### **Фенилкетонурия (ФКУ)**

Описана А. Фелингом в 1934 г.

У больных изменен синтез аминокислоты фенилаланина в тирозин из-за резкого снижения активности фермента фенилаланингидроксилазы [32 ].

Как результат - концентрация фенилаланина в крови и моче больных очень возрастает. Затем фенилаланин синтезируется в фенилпировиноградную кислоту, которая в свою очередь является негативным нейротропным ядом. Тем самым, под воздействием данного вещества нарушается формирование миелиновой оболочки вокруг аксонов центральной нервной системы [32].

Формы фенилкетонурии различаются по тяжести протекания болезни. Это зависит от того, что есть ген и его четыре аллели, а также их комбинации. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Клинически отмечается, что ребенок с фенилкетонурией рождается здоровым, но в первые же недели в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развивается судорожный синдром, повышенная возбудимость, моча и пот больных имеют характерный «мышинный» запах, склонность к дерматитам, но главными симптомами ФКУ являются судорожные припадки и олигофрения [25].

Внешне больные являются блондинами с голубыми глазами и светлой кожей, это зависит от того, что происходит недостаточный синтез пигмента меланина. Диагностика происходит на основании результатов биохимического анализа мочи (на фенилпировиноградную кислоту), крови (на фенилаланин) и данных объективного осмотра, а также клинических проявлений. По крови это определяется достаточно просто: несколько капель крови на фильтровальной бумаге подвергают хроматографии и определяют содержание фенилаланина [25].

Лечение фенилкетонурии в настоящее время заключается в следующем: диетотерапия (фрукты, овощи, варенье, мед). И специальное лечебное питание, а именно обработанные гидролизатов белков с низким содержанием фенилаланина (лофелак, кетонил, минафен).

А также сейчас есть возможность методов дородовой диагностики. Ранняя диагностика и профилактическое лечение предупреждают развитие болезни [12].

### **Альбинизм (глазо-кожный)**

Данный синдром описан только в 1959 г. Заболевание характеризуется отсутствием фермента тирозиназы. Особые признаки - это обесцвеченность волос, глаз, кожи, независимо от расы и возраста. Окраска кожи больных в основном розово-красная, абсолютно не загорает. Большая предрасположенность к раковым новообразованиям. Цвет волос варьируется от белых до желтоватых. Радужка серо-голубого цвета, но может быть и розоватая из-за отражения света от глазного дна. Больным свойственна сильная светобоязнь, их зрение снижено и не улучшается с возрастом [12].



Рис.5. Проявление альбинизма [11].

### **Синдром Марфана.**

Это синдром является заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. Частота его составляет 1:10 000 новорожденных в популяции. Синдром Марфана - это генерализованное поражение соединительной ткани, впервые был описан в 1886 г.



В ходе изучения синдрома, стало ясно, что в основе болезни лежит мутация в гене фибриллина — белка соединительной ткани и обеспечивающего ее упругость.

По клинике выделяет поражение трех систем организма: сердечно-сосудистой, органов зрения и опорно-двигательной системы. Все больные имеют характерный внешний вид: высокий рост, астеническое телосложение.

Признаками нарушения опорно-двигательной системы являются: непропорционально длинные пальцы (арахнодактилия, или «паучьи» пальцы), искривление позвоночника (сколиоз, кифоз), деформацию грудной клетки (килевидная или воронкообразная), гиперподвижность суставов, плоскостопие. Если брать сердечно-сосудистую систему, то наиболее характерным для больных является расширение аорты в восходящем или брюшном отделе с развитием аневризмы, пролапс митрального клапана. Патология органов зрения проявляется в виде миопии высокой степени, что в свою очередь происходит из-за подвывиха (или смещением) хрусталика, гетерохромия (цвет глаз разный) радужки. Умственное и психическое здоровье больных без отклонений. Прогноз для жизни и качества жизни определяются степенью поражения сердечно-сосудистой системы [25] .

## Синдром Марфана

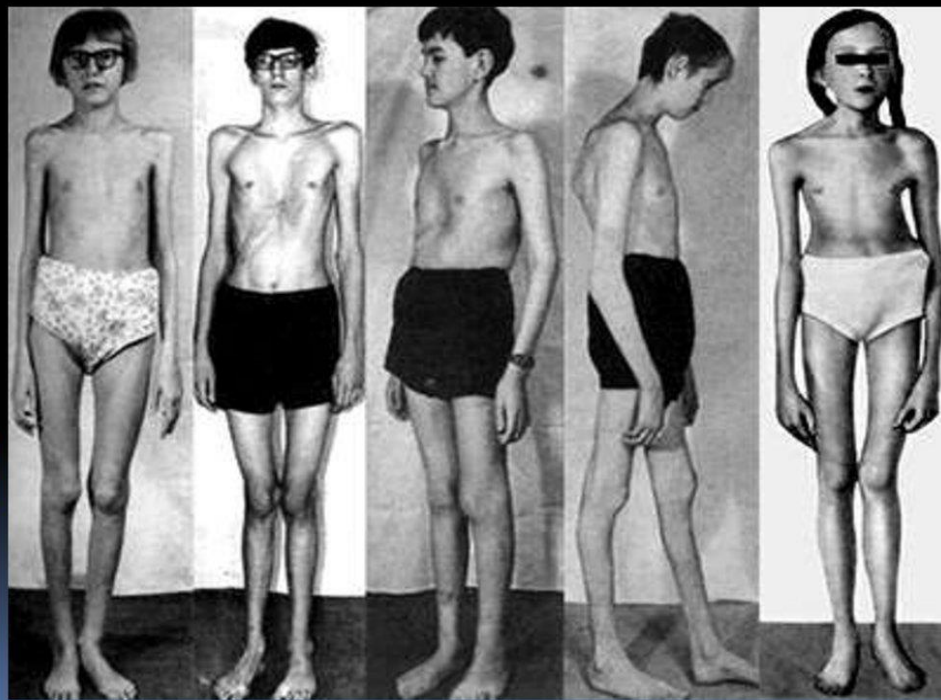


Рис. 6 Синдром Марфана [11].

**Наследственные синдромы нарушения всасывания в пищеварительном тракте (муковисцидоз, непереносимость лактозы).**

**Муковисцидоз** - аутосомно-рецессивное заболевание (кистофиброз поджелудочной железы).

Частота его составляет 1:2500 среди новорожденных в европейской популяции. Ген муковисцидоза расположен на 7-й хромосоме. Данный ген контролирует синтез белка, называемого трансмембранным регулятором проводимости. Заболевание проявляется генерализованным поражением экзокринных желез.

Развитие болезни ассоциируется тем, что при отсутствии синтеза первичного продукта гена- трансмембранного регулятора нарушается транспорт хлоридов в клетках эпителия. Это приводит к гиперсекреции густой слизи в бронхах, клетках поджелудочной железы, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Слизь не выводится, выводные

протоки поджелудочной железы закупориваются и образуются кисты. Как следствие - в просвет кишечника ферменты поджелудочной железы не имеют возможности поступать. В бронхиальном дереве из-за гиперпродукции слизи происходит закупорка бронхиол и в дальнейшем присоединяется инфекция. Нечто подобное происходит и в придаточных пазухах носа и в канальцах семенников. Основным диагностическим лабораторным тестом является большая концентрация ионов натрия и хлора в потовой жидкости [11].

## **2.4 Лечение наследственных заболеваний**

Лечение наследственных болезней уже давно стоит на переднем плане у врачей, цитогенетиков и медицинских генетиков. В прошлом считалось, что если в семье родился ребенок с каким-либо врожденным наследственным заболеванием, то это принималось как приговор, как ребенку, так и родителям. Но в наше прогрессивное время наука шагнула вперед и постепенно находит методы лечения и коррекции некоторых синдромов.

### **Заместительная терапия.**

В чем смысл заместительной терапии, а он прост: исправление ошибок метаболизма путем введения в организм больного биохимических субстратов, которых недостаёт либо они вообще отсутствуют. Классическим примером заместительной терапии можно рассмотреть лечение сахарного диабета. С помощью инсулина врачи добились того, что резко уменьшилась не только смертность от этого заболевания, но и количество больных. Лечение гемофилии А основано на этом же принципе т.е. переливание донорской крови и введением антигемофильного глобулина.

Заместительная терапия некоторых наследственных болезней обмена происходит довольно просто если патогенез связан с накоплением продуктов метаболизма. Например, переливание плазмы крови или

лейкоцитной взвеси здоровых доноров при условии, что в "нормальных" лейкоцитах или плазме имеются ферменты, биотрансформирующие накапливающиеся продукты. Положительный эффект такое лечение дает при мукополисахаридозах [12].

### **Витаминотерапия**

Лечение некоторых наследственных болезней обмена введением определенных витаминов, чем то напоминает заместительную терапию. Однако, при витаминотерапии (или, как ее еще называют, "мегавитаминной" терапии) - дозы, в десятки и даже сотни раз большие . при заместительной терапии в организм вводят физиологические, "нормальные" дозы биохимических субстратов [ 12].

### **Хирургическое лечение.**

Хирургические методы являются кардинальными методами коррекции таких пороков развития как врожденный стеноз привратника, синдактилия, полидактилия, врожденная расщелина губы и нёба, врожденный вывих тазобедренного сустава. Исходя из успехов хирургического лечения в наше время, стало возможным эффективно корригировать врожденные аномалии сердца и магистральных сосудов, пересаживать почки при их наследственном кистозном поражении [12,24].

### **Диетотерапия.**

Доступность основного лечебного мероприятия такого как диета – а именно устранение из пищевого рациона некоего фактора является основным лечебным мероприятием в диетотерапии (лечебном питании). Оно используется при многих наследственных болезнях обмена веществ, является единственным и весьма успешным методом лечения, а в некоторых случаях и методом профилактики [24].

## 2.5 Профилактика врожденных патологий

Большое внимание специалистов привлекает борьба с врожденной патологией человека, это связано с ее медицинской и социально-экономической значимостью. Для создания ряда принципиально новых методов профилактики пороков послужило увеличение частоты рождения детей с дефектами и прежде всего тех, которые резко снижают жизнеспособность человека и возможность его к социальной адаптации.

Самым главным принципом выявления и борьбы с врожденными заболеваниями считаются их дородовая диагностика с помощью уникальных высокотехнологичных методов. В крайнем случае прибегают и к прерыванию беременности если порок летальный [15,12].

Одним из таких методов является ультразвуковая диагностика эмбриона на ранних стадиях развития, вплоть до плодного периода. В Курганской области было проведено исследование (данные 2010-2012гг) и были выявлены следующие нарушения- значительная часть зарегистрированных патологий – 131 случай – приходится на дисплазию костей и суставов, остальные 23 случая – различные патологии развития внутренних органов. Средний процент выявления нарушения развития плода в популяции составляет 3,89%. При этом, в течение трёх лет можно отметить тенденцию к увеличению частоты встречаемости аномалий: в 2010 году выявлено 3,45%, в 2011 – 3,63%, в 2012 – 4,60%.[27] Данные о соотношении частоты встречаемости различных патологий представлены в таблице 2.

Таблица 2.

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ХРОМОСОМНЫХ ПАТОЛОГИЙ [27]

Тип хромосомного нарушения плода	Частота встречаемости аномалии в %		
	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Дисплазия костей и суставов	87,18	86,79	82,25
Пороки развития сердца	2,56	3,77	3,23
Пороки развития мозга	5,13	1,89	3,23
Множественные пороки развития плода	5,13	7,55	11,29

В европейских странах в настоящее время принято, что со всех точек зрения значительно "выгоднее" не столько вовремя диагностировать беременность аномальным плодом, сколько вообще не допустить возникновения такой беременности. Для этого осуществляется ряд международных программ по профилактике наиболее тяжелых видов врожденных аномалий таких как - дефектов нервной трубки, отсутствие головного мозга (анэнцефалия), расщепление позвоночника с грыжей спинного мозга. Очень важно подчеркнуть следующее: от 5 до 10 % матерей, родивших таких детей, имеют аномальное потомство от последующей беременности [27].

На Рис. 7 показана динамика рождения детей с хромосомными аномалиями в зависимости от возраста матери. И четко видно, что, чем больше лет будущей маме, тем выше риск родить ребенка с одним из часто встречающихся синдромов: Дауна, Эдвардса, Патау. Данные Всемирной Организации Здравоохранения.

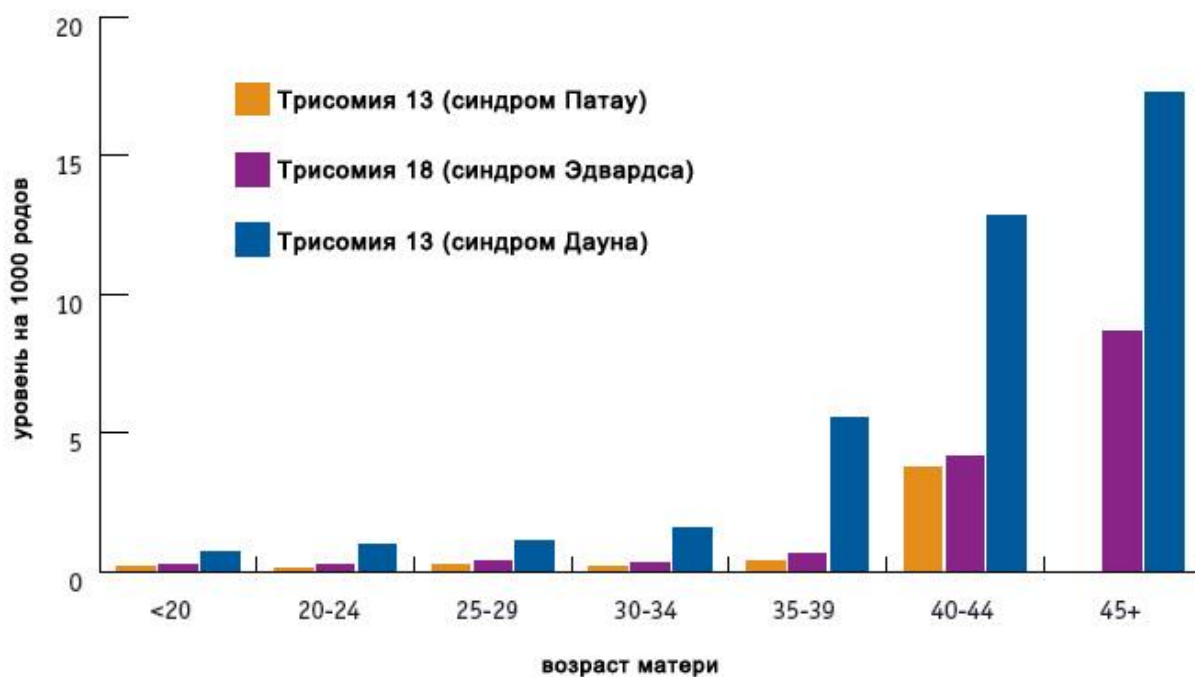


Рис.7 Динамика рождения детей с хромосомными аномалиями в зависимости от возраста матери [12].

Делая выводы, стало ясно, что основной задачей указанных программ является профилактика именно повторного рождения неполноценных детей у женщин, уже имевших ребенка с пороками развития в анамнезе. Достигается это путем насыщения организма будущей мамы некоторыми физиологически активными веществами. В частности, проведенные в некоторых странах исследования показали, что прием витаминов (особенно фолиевой кислоты) в различных сочетаниях перед зачатием и в первые 12 недель беременности сокращает частоту повторного рождения детей с дефектами нервной трубки[26].

К профилактическим мероприятиям относятся медико-генетические консультации, пренатальная диагностика и диспансеризация. Специалисты во многих случаях могут указать родителям на вероятность появления ребенка с определенными пороками, хромосомной болезнью или нарушениями обмена, обусловленными генными мутациями.

В связи с этим в России проводилось исследование, в ходе которого собрали следующие данные о числе нозологических форм с аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и X – сцепленными заболеваниями, а также о числе больных,отягощенных наследственными заболеваниями, встретившимися с разной частотой [9].

Таблица 3.

ЧИСЛО НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ И ЧИСЛО БОЛЬНЫХ, ВЫЯВЛЕННЫХ В ПРОЦЕССЕ ГЕНЕТИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 11 РОССИЙСКИХ ПОПУЛЯЦИЙ [9].

Распространенность заболеваний	Число нозологических форм			Число больных		
	Аут-дом.	Аут-рец	X – сц.	Аут-дом	Аут-рец	X – сц.
1:500000 и чаще	14	7	5	1780	1049	293
1:500001 – 1:100000	14	10	1	475	373	13
1:100001 – 1:200000	21	5	6	389	99	60
1:200001 – 1:500000	54	24	9	433	203	29
1:500001 и реже	97	119	27	226	208	35
Всего	199	165	48	3303	1932	430

В таблице 3 все заболевания разделены на 5 групп в зависимости от частоты встречаемости. Частые наследственные заболевания (встречающиеся с большей частотой, чем 1: 50000) по числу составляющих их нозологических форм представляют очень небольшую долю спектра (Аут-дом – 6,5 %, Аут-рец – 5,2 %, X-сцепленные – 12,5 %). Частые заболевания встретились практически во всех обследованных российских популяциях. Вместе с тем доля пациентов, страдающих частыми заболеваниями,



непропорционально велика, составляя как для Аут-дом, так и для Аут-рец заболеваний не менее 50 %, а для X - сцепленных заболеваний 65 % [9].

К частым Аут-дом заболеваниям относятся: наследственные моторно-сенсорные нейропатии (0,45 на 10000 обследованных человек), нейрофиброматоз (0,50), птоз (0,31), пигментный ретинит (0,22), врожденная катаракта (0,39), гипохондроплазия (0,49), постаксиальная полидактилия (0,23), множественный липоматоз (0,25), вульгарный ихтиоз (2,03), ладонно-подошвенная кератодермия (0,32), несиндромальная глухота (0,51), синдром Марфана (0,30) и синдром Элерса-Данлоса (0,32) [2,9].

Частых Аут-рец заболеваний всего 7: прогрессирующая мышечная дистрофия, поясно-конечностная (0,27 на 10000 обследованных), несиндромальная олигофрения (0,43), микроцефалия с олигофренией (0,43), пигментная дегенерация сетчатки (0,51), врожденная катаракта (0,33), ихтиоз (0,20) и несиндромальная нейросенсорная тугоухость (1,41). К частым X-сцепленных заболеваниям относятся: миопатия Дюшенна (0,25 на 10000 обследованных мужчин), олигофрения (0,48), нистагм (0,22), ихтиоз (0,53) и гемофилия А (0,43).

Из таблицы 3 также видно, что основная масса нозологических форм для заболеваний со всеми типами наследования приходится на редкие формы [2,9].

Пока основным способом борьбы с наследственными болезнями являются изменения условий окружающей среды, в результате чего развитие патологической наследственности становится менее вероятным, и профилактика путем медико-генетического консультирования населения.

Основная цель медико-генетического консультирования – снижение частоты заболеваний путем ограничения появления потомства с наследственной патологией. А для этого необходимо не только установить степень риска рождения больного ребенка в семьях с отягощенной наследственностью, но и помочь будущим родителям правильно оценить степень реальной опасности.

### **ГЛАВА 3. ПРОГРАММА ЭЛЕКТИВНОГО КУРСА ПО БИОЛОГИИ «НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА» ДЛЯ УЧАЩИХСЯ 9 КЛАССА**

Пояснительная записка

Рабочая программа **составлена на основе:**

1. Закона «Об образовании в Российской Федерации» № 273 – ФЗ.
2. Федерального компонента государственного стандарта основного общего образования по биологии. – М.: Дрофа, 2015.
3. Примерной программы по биологии основного общего образования.
4. Соколов В.П. Наследственные болезни человека. - М.: Медицина, 2009.
5. Бочков Н.П. Генетика человека (Наследственность и патология). – М.: Медицина, 1978.
6. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник для вузов. – ГЭОТАР – МЕД, 2002.

**Элективный курс изучается в 9 классе, рассчитан на 35 часов в год, 1 раз в неделю.**

**Апробация :** программа элективного курса частично апробирована в МОУ СОШ № 2 города Каменск-Уральский.

**Цель:**

- сформировать знания о наследственных и врожденных заболеваниях человека;
- раскрыть различия между наследственными и врождёнными заболеваниями;
- пути прогнозирования наследственных и профилактика врождённых заболеваний;
- профилактика и лечение заболеваний.

**Задачи:**

**обучающие:**

1. формирование начальных умений пользоваться генетическими навыками при решении генетических задач;
2. уметь применять теоретические знания в жизни;

**развивающие:**

1. сформировать знания о материальных носителях наследственности;
2. рассмотреть причины возникновения мотиваций, влияющих на наследственность;
3. показать влияние на здоровье человека разных типов наследственности;

**воспитательные:**

1. сформировать психологическую установку на здоровый образ жизни.

## **Основное содержание элективного курса**

### **Введение**

Генетика – наука о наследственности и изменчивости.

### **Краткая история медицинской генетики.**

Доменделеевский период- Гиппократ, В.М. Флоринский, Ф.Гальтон, Т.Шванн, Р.Вирхов, Ч.Дарвин.

Открытие законов Менделя.

Значение генетики для медицины. Задачи современной медицинской генетики.

Методы изучения наследственности человека (генеалогический, цитогенетический, близнецовый, биохимический популяционный).

### **Наследственные болезни**

Причины, вызывающие наследственные заболевания. Врождённые заболевания. Различия между наследственными и врожденными заболеваниями. Родословное древо.

Классификация наследственных заболеваний: моногенные (аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, сцепленные с полом); хромосомные (геномные мутации, хромосомные мутации); полигенные.

Характеристика моногенных болезней. Аутосомно-доминантные болезни – синдром Марфана, болезнь Олбрайта, дизостозы, отосклероз, пароксизмальная миоплегия, талассемия и др. Аутосомно-рецессивные заболевания – фенилкетонурия, микроцефалия, ихтиоз (не сцепленный с полом), прогерия. Болезни сцепленные с полом – мышечная дистрофия типа Дюшенна, гемофилии А и В, .

Хромосомные болезни – результат мутаций в половых клетках одного из родителей. Геномные и хромосомные мутации: синдром Шэресhevского-Тернера, болезнь Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром «кошачьего крика».

Полигенные болезни. Взаимодействие определённых комбинаций аллелей разных локусов и экзогенных факторов. Некоторые злокачественные новообразования, пороки развития, предрасположенность к ИБС, сахарному диабету и алкоголизму, расщепление губы и нёба, врождённый вывих бедра, шизофрения, врождённые пороки сердца.

**Факторы риска** возникновения наследственных заболеваний (физические, химические, биологические).

### **Профилактика и лечение наследственных болезней**

Профилактика: 4 основных метода (1 метод – генетическое нормирование и исключение мутагенов; 2 метод – важнейший метод профилактики – планирование семьи, отказ от вступления в брак кровных родственников, отказ при риске наследственной патологии; 3 метод – дородовая диагностика; 4 метод – управление действием генов).

### **Используемые педагогические технологии:**

- иллюстративно-объяснительная;
- проектная технология;
- здоровьесберегающая.

### **Результат изучения курса**

- основные понятия, термины;

- генетическую символику;
- отрицательное влияние вредных привычек;
- составлять родословное древо и анализировать по нему характер наследования того или иного признака в поколениях;
- решать простые генетические задачи на наследственность;
- работать с учебной и научно-популярной литературой, периодическими изданиями и с интернет - ресурсом;

**использовать, приобретённые знания и умения в практической деятельности и повседневной жизни для:**

- соблюдения мер профилактики заболеваний;
- проведения наблюдений за состоянием собственного организма.

Табл. 1

### Тематическое планирование элективного курса

#### «Наследственные болезни человека»

№ п/п	Наименование темы	количество часов
1	Введение	1
	Генетика – наука о наследственности и изменчивости.	
2	Краткая история медицинской генетики.	10
3	Наследственные болезни	16
4	Профилактика и лечение наследственных болезней	8
	<b>Итого</b>	<b>35</b>

Табл.2

### Календарно - тематическое планирование элективного курса

№ п/п	Наименование темы урока	Количество часов	Дата	Коррект.
----------	-------------------------	---------------------	------	----------

	<b>Введение</b>	<b>1</b>		
1.	Генетика – наука о наследственности и изменчивости.	1		
	<b>Краткая история медицинской генетики.</b>	<b>10</b>		
2.	Доменделеевский период - Гиппократ, В.М. Флоринский, Ф.Гальтон.	1		
3.	Доменделеевский период - Т.Шванн, Р.Вихров, Ч.Дарвин.	1		
4.	Открытие законов Менделя.	1		
5.	Евгеника - пример «головокружения от успехов».	1		
6.	Развитие евгеники в России и её роль.	1		
7.	Задачи современной медицинской генетики.	1		
8.	Значение генетики для медицины.	1		
9.	Задачи современной медицинской генетики.	1		
10.	Методы изучения наследственности человека ( генеалогический, цитогенетический, близнецовый)	1		
11.	Методы изучения наследственности человека (биохимический, популяционный).	1		
	<b>Наследственные болезни</b>	<b>16</b>		
12.	Причины, вызывающие наследственные заболевания.	1		
13.	Врождённые заболевания.	1		
14.	Различия между наследственными и врожденными заболеваниями. Родословное древо.	1		
15.	Классификация наследственных заболеваний: моногенные (аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, сцепленные с полом).	1		
16.	Классификация наследственных заболеваний: хромосомные	1		

	(геномные мутации, хромосомные мутации); полигенные.			
17.	Характеристика моногенных болезней.	1		
18.	Аутосомно-доминантные болезни – синдром Марфана, болезнь Олбрайта, дизостозы, отосклероз, пароксизмальная миоплегия, талассемия и др.	1		
19.	Аутосомно-рецессивные заболевания– фенилкетонурия, микроцефалия, ихтиоз ( не сцепленный с полом), прогерия.	1		
20.	Болезни сцепленные с полом – мышечная дистрофия типа Дюшенна, гемофилии А и В.	1		
21.	Хромосомные болезни – результат мутаций в половых одного из родителей.	1		
22.	Геномные и хромосомные мутации: синдром Шэрешевского- Тернера, болезнь Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром «кошачьего крика».	1		
23.	Полигенные болезни.	1		
24.	Взаимодействие определённых комбинаций аллелей разных локусов и экзогенных факторов.	1		
25.	Решение задач	1		
26.	Некоторые злокачественные новообразования, пороки развития, предрасположенность к ИБС, сахарному диабету и алкоголизму, расщепление губы и нёба, врождённый вывих бедра, шизофрения, врождённые пороки сердца.	1		
27.	Факторы риска возникновения наследственных заболеваний (физические, химические, биологические).	1		

	<b>Профилактика и лечение наследственных болезней</b>	<b>8</b>		
28.	Профилактика: 4 основных метода (1 метод – генетическое нормирование и исключение мутагенов).	1		
29.	Профилактика: 4 основных метода ( 2 метод – важнейший метод профилактики – планирование семьи).	1		
30.	Профилактика: 4 основных метода ( 2 метод – важнейший метод профилактики – планирование семьи).	1		
31.	Профилактика: 4 основных метода (2 метод - отказ от вступления в брак кровных родственников, отказ при риске наследственной патологии).	1		
32.	Профилактика: 4 основных метода (3 метод – дородовая диагностика).	1		
33.	Профилактика: 4 основных метода (4 метод – управление действием генов).	1		
34.	Решение задач.	1		
35.	Решение задач.	1		
	<b>Итого</b>	<b>35</b>		



## **Заключение**

Наследственность всегда представляла собой одно из наиболее труднообъяснимых явлений в истории. Человечество, до современности, никогда не могло управлять наследственностью, тем более ее распространению. На сегодняшний день медицина достигла высот и стала выявлять, бороться с наследственными болезнями, разрабатывать профилактику и лечение. Но идеального результата она не сможет добиться никогда, потому что каждый человек уникален, каждый ведет свой образ жизни, каждый имеет свою предрасположенность к данному типу болезни. Кроме этого, в мире идет скрещивание разных популяций, которое также неблагоприятно влияет на дальнейшее развитие. В настоящее время выявлены и изучены различные нарушения сложнейших процессов обмена веществ при некоторых наследственных заболеваниях [19,24], что открывает новые пути их профилактики и лечения. Таким образом, современное состояние науки о наследственных и хромосомных болезнях не дает никаких оснований для безучастного наблюдения над проявлением тяжелых наследственных пороков у человека, как это имело место еще не так давно.

Изучение генетики и наследственных болезней человека – это один из центральных разделов в курсе школьной биологии [22]. Эта важная глава тяжело дается учащимся, но при этом она заинтересовывает их, что дает более успешное усвоение школьного материала. Тема «Наследственные болезни человека» пригодится в дальнейшей жизни школьников. Она формирует представление об особенностях генетики и перспективах развития этой науки, наследственных болезнях, о причинах их возникновения, возможностями их избегания и методами их лечения. Это

важно для того, чтобы школьники познали себя, стали с ответственностью, уважением относиться не только к себе, но и к окружающим людям, к окружающей среде. Прогресс в генетике, с одной стороны, открывает широкие перспективы в лечении тяжелых наследственных и ненаследственных болезней, а с другой стороны, ставит общество перед лицом серьезных проблем, от решения которых зависит не только физическое, но и духовное здоровье человечества.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиханян С.И., Акифьев А.П., Чернин Л.С. Общая генетика. М.: Высшая школа, 1985.
2. Балахонов А.В. Ошибки развития. Л., 1990.
3. Барабанщиков Б.И., Сапаев Е.А. Сборник задач по генетике. Казань, 1988.
4. Барнетт А. Род человеческий. М., 1968.
5. Берг Р., Давиденков С. Наследственность и наследственные болезни человека. Л., 1971.
6. Бердышев Г.Д., Криворучко И.Ф. Генетика человека с основами медицинской генетики. Минск: Высшая школа, 1979.
7. Биологический энциклопедический словарь. М., 1986.
8. Бочков Н.П. Биология и современность. М., 1990.
9. Бочков Н.П. Генетика человека (наследственность и патология). М.: Медицина, 1978.
10. Бочков Н.П. Гены и судьбы. М., 1976.
11. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
12. Генетика в акушерстве и гинекологии. М., 1985.
13. Левонтин Р. Гены. среда и организмы. М., 1993.
14. Левонтин Р. Человеческая индивидуальность: наследственность и среда. М., 1993.
15. Мартынова Р.П., Рывкин И.А. Исследования близнецов в медицинской генетике. М., 1970.
16. Мац А.Н., Рохлин О.В., Эфроимсон В.П. Генетические проблемы гистонесовместимости при трансплантации органов и тканей у человека. М., 1970.

17. Основы цитогенетики человека. Под ред. А.А.Прокофьевой-Бельговской. М., 1969.
- 18.Погосянц Е.Е. Генетика злокачественных новообразований. М., 1970.
- 19.Прокофьева-Бельговская А.А., Гринберг К.Н. Хромосомы человека и методы их изучения. М., 1970.
20. Рапопорт Н.А. Химические мутагены, опасные для человека. М., 1970
21. Рогинский Я.Я. , Рычков Ю.Г. Генетика расообразования у человека. М., 1970.
22. Сергеев Б. Ценнейший капитал – гены. Л., 1991.
23. Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека. Практикум для вузов . М., 2001.
24. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3-х т. М.: Мир, 1989.
25. Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека. Учебник для студентов вузов. М., 2001.
26. Шишкин М.А. Фенотипические реакции и эволюционный процесс. [Электронный ресурс]. М. 2006. URL: [molbio.ru/forums/lofiversion/index.php/fi-2100.html](http://molbio.ru/forums/lofiversion/index.php/fi-2100.html) (дата обращения: 8.11.2017).
27. III Международная студенческая электронная научная конференция «Студенческий научный форум 2016» [Электронный ресурс] [www.scienceforum.ru/2016/2149/19976](http://www.scienceforum.ru/2016/2149/19976)( дата обращения : 5.11.2017).
28. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия. Издательство «Мир».2006. [Электронный ресурс] [yanko.lib.ru/books/biolog/nagl\\_biochem/236.htm](http://yanko.lib.ru/books/biolog/nagl_biochem/236.htm) ( дата обращения : 1.11.2017).
29. [www.genoterra.ru/news/view/18/435](http://www.genoterra.ru/news/view/18/435) [Электронный ресурс] (дата обращения 23.05.2017)
30. [www.ornl.gov/techresourc/human.genome/home.html](http://www.ornl.gov/techresourc/human.genome/home.html) [Электронный ресурс] (дата обращения 3.02.2017)
31. [www.vigg.ru/humangenome/default.htm](http://www.vigg.ru/humangenome/default.htm) [Электронный ресурс] (дата обращения 15.04.2017)